

Fenotipo mixto EPOC - asma. ¿Dónde nos encontramos?

JAVIER DE MIGUEL DÍEZ¹, JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-SALA WALTHER²

¹Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid.

²Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

jdemigueldiez@telefonica.net

RESUMEN

Algunos pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan características de ambas enfermedades. Estos individuos pueden encuadrarse dentro de lo que se ha venido a llamar fenotipo mixto EPOC-asma, también denominado síndrome de solapamiento entre asma y EPOC ("ACOS" por sus siglas en inglés). El diagnóstico de este proceso se establece ante un paciente fumador o exfumador, con antecedentes o síntomas de sospecha de asma, con obstrucción persistente al flujo aéreo y, o bien una prueba broncodilatadora positiva, o hiperrespuesta bronquial o inflamación eosinofílica bronquial o sistémica. El tratamiento de elección consiste en la administración precoz de una combinación de glucocorticoides inhalados y agonistas β_2 -adrenérgicos de larga duración. En el caso de que la respuesta terapéutica sea insuficiente habría que añadir un agente anticolinérgico al tratamiento.

Palabras claves: EPOC, asma, fenotipo mixto, síndrome de solapamiento, ACOS.

Introducción

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se han considerado históricamente como enfermedades diferentes. A pesar de ello durante más de 50 años ha habido una continua reflexión y debate acerca de la patogenia y evolución de ambas enfermedades y la posible relación entre ellas. Diversos estudios presentan el asma como un proceso capaz de generar obstrucción cró-

nica, irreversible, independientemente de otros factores causales conocidos, como el tabaco, siendo sus autores conscientes de las dificultades diagnósticas y semánticas. En 1961 Orie defiende la llamada hipótesis holandesa en la que la hiperrespuesta bronquial y la atopía son consideradas marcadores de una constitución particular que predispone al desarrollo de la EPOC. Según los autores holandeses, este proceso incluiría el asma crónica y a lo que hoy día se entiende por EPOC (limitación crónica del

flujo aéreo, con o sin hipersecreción bronquial crónica). La hipótesis contrastaba de plano con la propuesta por autores británicos, que consideraban la hipersecreción bronquial como el marcador de infecciones respiratorias recurrentes que acabarían causando limitación crónica del flujo aéreo. En esta evolución se llega al reconocimiento de que la heterogeneidad del asma y la EPOC hace impensable que su patogenia pueda explicarse por entero con una sola hipótesis.

Sin embargo, en estudios más recientes se ha demostrado de una manera consistente que existen pacientes que comparten características de ambas enfermedades. Así, por ejemplo, en un estudio realizado en el ámbito de la atención primaria, en el que se analizó la dificultad para realizar el diagnóstico diferencial entre EPOC y asma bronquial, el 11% de los pacientes no pudo ser clasifica-

do por sus médicos por compartir características de ambas enfermedades¹. Esto es lo que se ha venido a llamar fenotipo mixto EPOC-asma o síndrome de solapamiento entre asma y EPOC, también denominado "ACOS" por sus siglas en inglés, a partir de un artículo que revisó el tema y llamó la atención sobre el mismo en el año 2009². En otro estudio más reciente se identificó a un grupo de pacientes con EPOC que fue definido como fenotipo alérgico, caracterizado por presentar una sensibilización positiva a neuroalergenos y síntomas alérgicos de las vías respiratorias altas, además de ser más sintomáticos y de tener un riesgo más elevado de agudizaciones, lo que apoya la caracterización de este fenotipo³. En el estudio EPI-SCAN, realizado en un ámbito poblacional, se observó que un 17% de los sujetos se identificaba como fenotipo mixto EPOC-asma, definido por presentar más

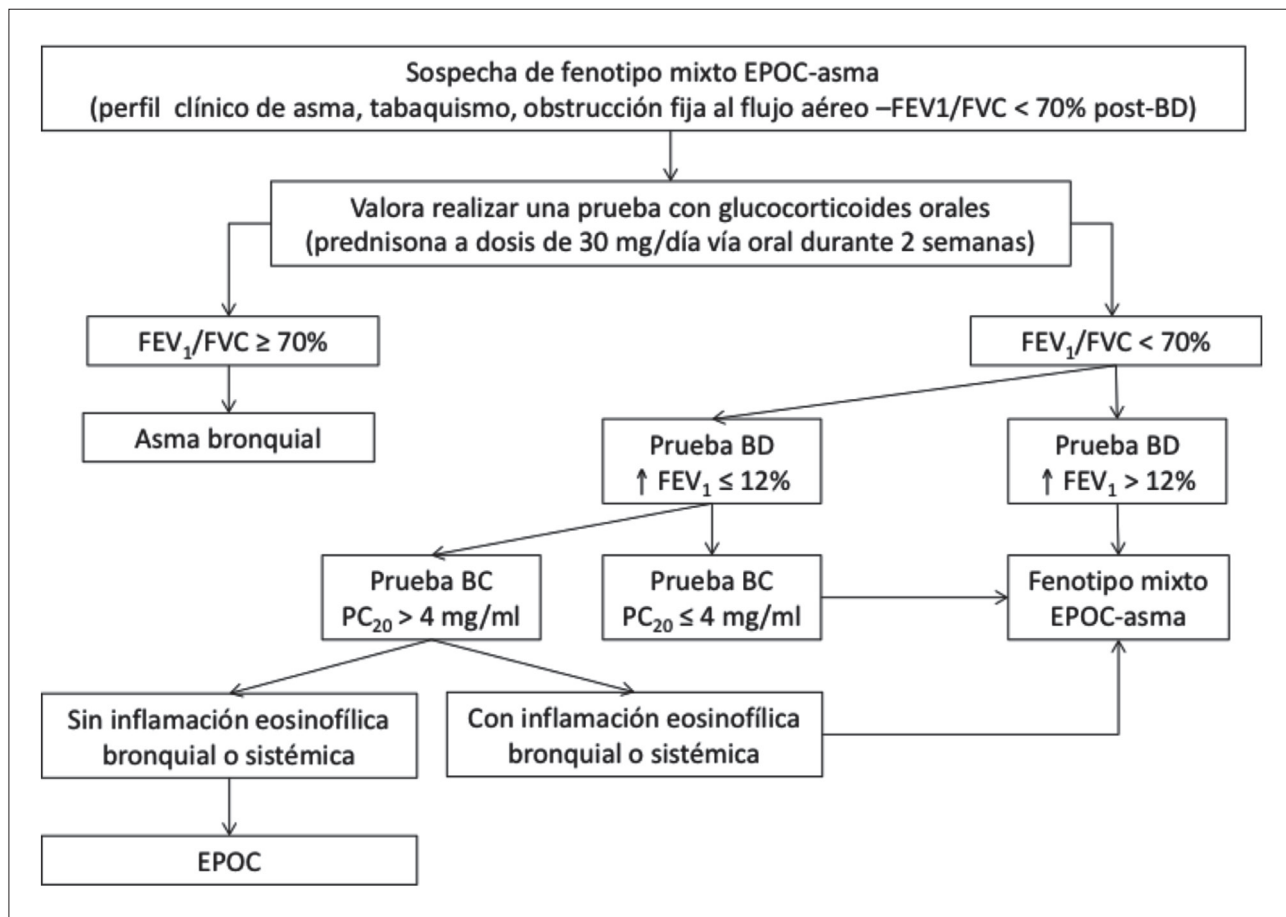


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico del fenotipo mixto EPOC-asma²⁶.

Abreviaturas. FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; BD: broncodilatadora; BC: broncoconstrictora; PC20: concentración de metacolina que provoca un descenso del FEV₁ del 20%.

disnea, sibilancias, peor calidad de vida, menor actividad física y agudizaciones frecuentes, lo que permite refrendar también esta realidad clínica⁴.

Se ha utilizado una gran variedad de métodos de muestreo y definiciones de casos para valorar el fenotipo mixto EPOC-asma. De esta forma, se ha registrado una prevalencia de alrededor del 20% de los participantes con enfermedades obstructivas de las vías aéreas y del 2% de las muestras de población en adultos, con tendencia a aumentar en la población de mayor edad^{2,5-12}. Esto puede reflejar el hecho de que, con el tiempo, los pacientes con asma pueden desarrollar una obstrucción fija al flujo aéreo, sobre todo si no utilizan la medicación anti-inflamatoria¹³ o si fuman¹⁴.

Los pacientes con asma y EPOC coexistente tienen una mayor carga de enfermedad que aquellos con una sola de las dos enfermedades. Ellos sufren más síntomas respiratorios, una peor calidad de vida y una mayor frecuencia y gravedad de exacerbaciones, con un aumento de los ingresos hospitalarios y de los costes sanitarios^{4,8,11,15,16}. La mortalidad también puede estar incrementada en estos enfermos⁷. En un estudio reciente en el que se evaluó una muestra de población compuesta por 15.203 participantes, se observó que los pacientes con síndrome de solapamiento entre asma y EPOC tenían el mayor riesgo de mortalidad, seguido por aquellos con EPOC aislada y con asma sola⁷.

Mecanismos

Se ha investigado la presencia de mecanismos o patrones de inflamación característicos del fenotipo-mixto EPOC-asma. El papel de la inflamación sistémica en estos pacientes es poco conocido. En diversos estudios se ha identificado su existencia en individuos con síndrome de solapamiento entre asma y EPOC, similar a la encontrada en la EPOC^{4,17,18}, con elevación de la interleucina-6, la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral α y la proteína A del surfactante, y reducción de los niveles plasmáticos del receptor soluble de los productos finales de la glicación avanzada. Estos datos sugieren que

la inflamación sistémica es común en los pacientes con fenotipo mixto y que este patrón inflamatorio se asemeja al de la EPOC¹³.

En relación a la inflamación de la vía aérea, aunque el asma se ha asociado tradicionalmente a inflamación eosinofílica y la EPOC a inflamación neutrofílica, actualmente existe evidencia que indica que tanto la eosinofilia, como la neutrofilia y el fenotipo inflamatorio mixto pueden estar presentes en ambas enfermedades, tanto en el asma¹⁹ como en la EPOC^{20,21}. El patrón de inflamación de la vía aérea en los pacientes con síndrome de solapamiento se puso de manifiesto en un gran estudio de corte transversal en el que incluyeron más de 4.000 pacientes con enfermedades de la vía aérea, 9% de los cuales tenían fenotipo mixto EPOC-asma²². Su perfil de inflamación de la vía aérea mostró bronquitis eosinofílica (35%), bronquitis neutrofílica (19%) y un patrón inflamatorio mixto (10%). Estos resultados indican que el síndrome de solapamiento entre asma y EPOC es un trastorno inflamatorio heterogéneo de la vía aérea.

En un estudio reciente en el que se determinó una batería de marcadores inflamatorios en esputo en pacientes con EPOC, asma o fenotipo mixto, Iwamoto et al²⁰ evidenciaron que los niveles de mieloperoxidasa estaban incrementados en los pacientes con EPOC y fenotipo mixto y que la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), un indicador de la actividad neutrofílica y antibacteriana, se encontraba significativamente aumentada en los enfermos con síndrome de solapamiento en comparación con aquellos con EPOC. Por otra parte, en el análisis de la cohorte del Programa de Investigación de Asma Severa se observó que en el grupo que tenía función pulmonar reducida (es decir, síndrome de solapamiento), más del 83% de los sujetos tenían neutrofilia en el esputo, bien de forma aislada o con eosinofilia concurrente²³.

También se ha evaluado la posibilidad de que haya marcadores genéticos distintivos en los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma. Aunque los resultados no han sido muy llamativos, recientemente se ha descrito una asociación con los polimorfismos de nucleótido único que están en el gen GPR65 del cromosoma 14 o cerca de él²⁴.

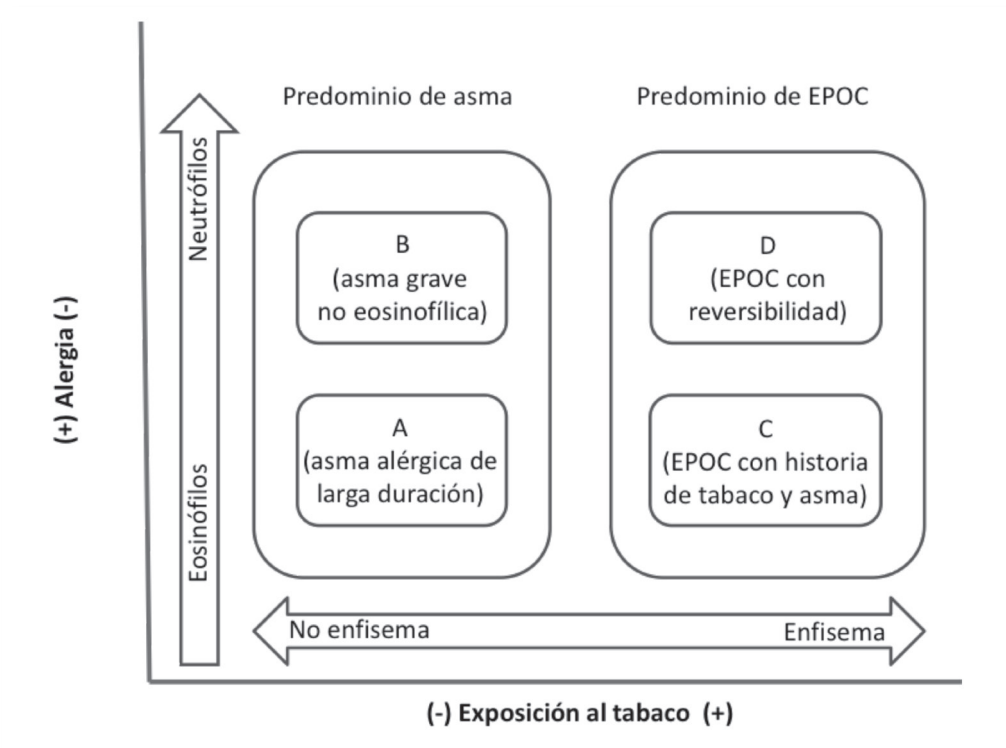


FIGURA 2. Sub-fenotipos del síndrome de solapamiento entre asma y EPOC³¹.

Diagnóstico y evaluación

El fenotipo mixto EPOC-asma se diagnostica cuando un paciente tiene características que definen la EPOC, es decir una obstrucción al flujo aéreo no completamente reversible, y presenta también peculiaridades de asma⁶. Esta definición es consistente con la descripción del síndrome de solapamiento entre asma y EPOC recomendada por la Iniciativa Global para el Asma (GINA) y la Iniciativa Global para la EPOC (GOLD), según la cual el ACOS se caracteriza por una obstrucción persistente al flujo aéreo que se acompaña de algunas características generalmente asociadas con el asma y de otras habitualmente relacionadas con la EPOC²⁵. Así, este síndrome se identifica por las características que comparte con el asma y la EPOC.

Según la guía española de la EPOC (GesEPOC), el fenotipo mixto EPOC-asma se define como una obstrucción al flujo aéreo que no es completamente reversible y que se acompaña de síntomas o signos de una reversibilidad

aumentada de la obstrucción²⁶. Para el diagnóstico de este fenotipo, un grupo de expertos ha consensado 6 criterios, que pueden agruparse en mayores y menores, exigiéndose una combinación de 2 criterios mayores, o bien un criterio mayor y 2 menores, para poder confirmar el diagnóstico²⁷. Los criterios mayores son los siguientes: prueba broncodilatadora muy positiva (aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo -FEV1- $\geq 15\%$ y ≥ 400 ml respecto al valor basal), eosinofilia en esputo y antecedentes personales de asma (antecedentes previos a los 40 años). Como criterios menores se incluyen: inmunoglobulina E (IgE) total elevada, antecedentes personales de atopia y una prueba broncodilatadora positiva (aumento del FEV1 $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml respecto al valor basal) en 2 o más ocasiones. Sin embargo, estos criterios no son sensibles ni específicos. La eosinofilia de las vías respiratorias no es exclusiva del asma y está presente también en los pacientes con EPOC²⁸. Adicionalmente, en la mayoría de los pacientes con EPOC puede obtenerse una respuesta broncodilatadora clínicamente significativa²⁹.

Louie et al⁹, en una revisión reciente, se decantan por los siguientes criterios mayores para definir el síndrome de solapamiento entre asma y EPOC: un diagnóstico médico de asma y EPOC en el mismo paciente, existencia de antecedentes o evidencia de atopia, elevación de IgE total, edad ≥ 40 años, consumo de tabaco $10 \geq$ paquetes-año, FEV1 post-broncodilatador $< 80\%$ del predicho y relación FEV1/capacidad vital forzada -FVC- $< 70\%$. Los criterios menores incluyen los siguientes: un incremento en el FEV1 $\geq 15\%$ o $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml tras la administración de tratamiento broncodilatador con salbutamol.

Según los datos disponibles en la actualidad, se podría definir el fenotipo mixto EPOC-asma como la existencia de una obstrucción poco reversible del flujo aéreo en un paciente fumador o exfumador que cursa con manifestaciones clínicas de asma asociadas a: broncodilatación positiva, o hiperrespuesta bronquial o eosinofilia sistémica o bronquial³⁰.

A pesar de la definición, en la práctica clínica no resulta sencillo diferenciar EPOC y asma, o decidir cuál de estas enfermedades es responsable de la clínica de la paciente. No existen síntomas patognomónicos de ninguno de los dos procesos ni tampoco lo son las alteraciones funcionales o los patrones citológicos en el esputo inducido. Entre las características que permiten sospechar la existencia de asma en un paciente con EPOC se encuentran los siguientes: comienzo de los síntomas antes de los 40 años de edad, diagnóstico previo de asma bronquial, antecedentes familiares de asma, amplia variabilidad en la intensidad de los síntomas, existencia de sintomatología nocturna, intolerancia a los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) y afectación de las vías respiratorias altas (rinosinusitis con o sin pólipos).

El diagnóstico del fenotipo mixto EPOC-asma debería partir de la presencia de una obstrucción (FEV1/FVC $< 70\%$) permanente (en al menos dos visitas consecutivas) en un paciente fumador o exfumador (consumo acumulado de tabaco por encima de 10 paquetes-año). En el caso de que la obstrucción persista después de la prueba broncodilatadora se podría efectuar una prueba con glucocorticoides orales (mediante la administración, por ejemplo, de 30 mg al día de prednisona o equivalente

durante 2 semanas). La desaparición de la obstrucción al flujo aéreo permitirá descartar la presencia de EPOC, confirmándose el diagnóstico de asma bronquial.

Aparte de las manifestaciones clínicas de asma y del hallazgo de un patrón obstructivo fijo, se debería demostrar que existe una prueba broncodilatadora positiva (definida por un aumento del FEV1 del 12% y al menos 200 ml) o una hiperrespuesta bronquial (concentración de metacolina que provoca una descenso del FEV1 del 20% -PC20 FEV1- en la prueba de broncoprovocación inferior a 4 mg/ml). Hay que tener en cuenta, no obstante, que en algunos pacientes con EPOC puede constatarse también una positividad en estas pruebas sin que tengan asociada una enfermedad asmática.

En el caso de que las exploraciones anteriores resulten negativas o dudosas, o no se puedan realizar, debería demostrarse la existencia de una inflamación eosinofílica a nivel sistémico (nivel de eosinófilos en sangre superior a $300/\text{mm}^3$) o bronquial (eosinófilos en esputo inducido por encima del 3% o fracción espiratoria del óxido nítrico -FENO- mayor de 50 ppb). También se han propuesto determinados marcadores en sangre de respuesta inflamatoria Th2, como por ejemplo la periostina, aunque se necesita una mayor evidencia antes de poder recomendar su empleo en la práctica clínica habitual. En la figura 1 se muestra el algoritmo recomendado por la guía española para el manejo del asma (GEMA) para llegar a establecer el diagnóstico de fenotipo mixto EPOC-asma³⁰.

A pesar de todo, los pacientes con síndrome de solapamiento entre asma y EPOC son heterogéneos. De hecho, actualmente se reconoce que existen diversos sub-fenotipos que podrían caer bajo el término fenotipo mixto EPOC-asma, cada uno de ellos con características muy diferentes. Entre los factores que deberían tenerse en cuenta en la clasificación de estos sub-fenotipos se encuentran la inflamación pulmonar eosinofílica y una historia de enfermedad alérgica, más relacionados con el asma, y la exposición al humo del tabaco y el enfisema, característicos de la EPOC. En base a las diferentes combinaciones de estos factores, en un estudio reciente se ha clasificado a los pacientes con ACOS en 4 sub-fenotipos: A, B, C y D (figura 2)³¹.

En el sub-fenotipo A predomina el asma alérgica. Estos pacientes tienen generalmente antecedentes de asma desde la infancia y pueden padecer también otras enfermedades alérgicas como rinitis o urticaria. No presentan historia de consumo de tabaco. Estos individuos suelen mostrar una inflamación pulmonar eosinofílica. Sin embargo, a pesar de sus características típicas de asma, algunos pacientes pueden tener una obstrucción fija al flujo aéreo y, de este modo, pueden clasificarse como sub-fenotipo ACOS A. El sub-fenotipo B presenta características de asma severo no eosinofílico. Los pacientes afectados no revelan antecedentes de tabaquismo. Sin embargo, su función pulmonar está deteriorada y tienen una obstrucción fija al flujo aéreo. Los pacientes con sub-fenotipo C muestran características de asma y EPOC. Estos enfermos padecen asma desde su juventud. También tienen inflamación pulmonar alérgica y una historia de otras enfermedades alérgicas. Un factor crítico añadido al antecedente de asma es el historial de consumo de tabaco. Estos pacientes son generalmente fumadores de larga evolución con asma. Como consecuencia de ello, tienen características de asma y EPOC. Los sujetos con sub-fenotipo D tienen una EPOC relativamente pura. Ellos no tienen una historia clara de asma o de otras enfermedades alérgicas. Tampoco tienen antecedentes de tabaquismo y sus manifestaciones clínicas son altamente compatibles con EPOC. Con independencia de ello, algunos pacientes con EPOC tienen reversibilidad o hiperreactividad bronquial. No obstante, no queda claro si los pacientes con sub-fenotipo D pueden considerarse como ACOS sólo porque presentan estas características²⁷. En cualquier caso, la importancia de identificar estos sub-fenotipos radica en que cada uno de ellos podría tener diferentes mecanismos y distintas aproximaciones terapéuticas, por lo que podría no resultar útil aplicar a todos la misma etiqueta diagnóstica de fenotipo mixto EPOC-asma. De hecho, algunos autores recomiendan que se abandone el ACOS como un fenotipo específico en favor de una valoración multidimensional y manejo individualizado de las enfermedades obstructivas complejas de la vía aérea^{13,33}.

Otro aspecto a tener en cuenta es el de las comorbilidades. Su espectro no está bien establecido en los pacientes con fenotipo mixto. Mientras que en algunos estudios

se ha identificado un incremento de la comorbilidad en los pacientes con síndrome de solapamiento^{4,12,18,32,33} en otros no se ha demostrado esta relación^{11,34}. En un trabajo se ha detectado un exceso de diabetes, ictus y artritis en estos enfermos¹². En cualquier caso, se dispone aún de poca información sobre los mecanismos que conectan estas comorbilidades con el fenotipo mixto.

Tratamiento

Los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma han sido tradicionalmente excluidos de los ensayos clínicos realizados en la EPOC y el asma por no ser enfermos "puros". Como consecuencia de ello, no existe una clara información sobre la respuesta de estos individuos a la mayoría de los tratamientos farmacológicos disponibles. En un ensayo clínico en el que se valoró el efecto del tiotropio en sujetos con EPOC y asma concomitante, se observó una mejoría en la función pulmonar y una reducción en el uso de la medicación de rescate tras la administración de este fármaco³⁵. Sin embargo, el principal interés en diferenciar el ACOS de la EPOC radica en su diferente respuesta a los corticoides inhalados.

En diversos estudios se ha observado una mejoría tras la administración de corticoides inhalados en determinados subgrupos de pacientes con EPOC. Así, por ejemplo, se ha demostrado que los pacientes con EPOC e inflamación eosinofílica tratados con estos fármacos presentan una mejoría significativa en la inflamación bronquial, así como en los parámetros clínicos y funcionales^{36,37}. También se ha evidenciado que cuando se prescriben los corticoides en la EPOC según la intensidad de la inflamación bronquial eosinofílica, los resultados son mejores que cuando se pautan estos fármacos según las guías de práctica clínica, sobre todo en lo que se refiere a la prevención de las exacerbaciones y a la mejoría de la calidad de vida^{33,38}. Además, hay que tener en cuenta que los pacientes con ACOS presentan tres características principales que están interrelacionadas: aumento de la inflamación eosinofílica bronquial y sistémica, incremento de la reversibilidad al flujo aéreo y respuesta aumentada a los corticoides inhalados en comparación con los pacien-

tes con EPOC aislada. En base a todo ello, se sugiere que los pacientes con ACOS pueden beneficiarse de la administración precoz de corticoides inhalados en combinación con agonistas β_2 -adrenérgicos de larga duración (LABA), sin esperar a que su estado sea grave³⁹. No obstante, se han planteado diversos interrogantes en torno a este tema: a) ¿existe algún riesgo si se emplean LABA aislados en los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma?; b) ¿el tratamiento con corticoides inhalados en los casos de síndrome de solapamiento provoca la misma toxicidad y riesgo de neumonía que en los pacientes con EPOC aislada? En relación a la primera pregunta, en un estudio reciente de cohortes de base poblacional se siguió a los nuevos usuarios de LABA y combinación de corticoides inhalados/LABA durante una media de 2,5 años⁴⁰. El grupo con síndrome de solapamiento entre asma y EPOC, que comprendía el 28% de la población, tenía un aumento del riesgo de hospitalización y muerte de alrededor del 8% cuando recibía monoterapia con LABA. Estos datos sugieren que el uso aislado de LABA en los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma puede asociarse con un aumento del riesgo en comparación con aquellos que padecen EPOC sin asma asociada. Con respecto a la segunda pregunta, Gershon et al³⁵ no encontraron diferencias en el riesgo de neumonía en los enfermos con síndrome de solapamiento tratados con corticoides inhalados en comparación el empleo aislado de LABA. No obstante, es preciso realizar estudios adicionales para aclarar este aspecto.

En el caso de que persistan las exacerbaciones a pesar del tratamiento combinado con corticoides inhalados y LABA, se deberían añadir anticolinérgicos inhalados de larga duración al tratamiento. También deberían asociarse estos fármacos a la combinación si se pretende mejorar la función pulmonar y la disnea de esfuerzo es un hecho clínico relevante. En un estudio doble ciego en el que se investigó el tratamiento con tiotropio en pacientes adultos con asma grave con o sin enfisema que estaban en tratamiento con corticoides y LABA, se observó en todos los grupos una mejoría del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), que fue del 12,6% en pacientes con asma y enfisema y del 5,4% en aquellos sin enfisema⁴¹. Estos resultados apoyan el empleo del tiotro-

pio como integrante de la triple terapia en los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma.

El roflumilast es también una opción terapéutica a tener en cuenta en estos casos. En pacientes con asma leve-moderada, este fármaco ha mostrado una eficacia similar a la de la beclometasona a dosis bajas en la mejora de los síntomas y la función pulmonar⁴². Por otra parte, en individuos con EPOC grave y criterios clínicos de bronquitis crónica, el roflumilast ha demostrado reducir las exacerbaciones de una manera significativa⁴³. En base a estos resultados, este fármaco podría estar indicado en pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma con criterios clínicos de bronquitis crónica, FEV1<50% y falta de eficacia, en lo que se refiere a la prevención de exacerbaciones, tras tratamiento con una combinación de corticoides inhalados/LABA y tiotropio.

Por otra parte, el omalizumab y otros fármacos biológicos han demostrado su utilidad para prevenir exacerbaciones en los pacientes con asma grave. Sin embargo, en los ensayos clínicos se ha excluido a los enfermos con antecedente de consumo significativo de tabaco, por lo que se desconoce su utilidad en los casos de fenotipo mixto EPOC-asma. De esta forma, no puede recomendarse su uso por el momento en estas situaciones³⁰.

La rehabilitación pulmonar, un tratamiento recomendado para pacientes con EPOC que están sintomáticos, no ha sido evaluada de forma rigurosa en aquellos con fenotipo mixto EPOC-asma. En un ensayo clínico randomizado se demostró una mejoría en el estado de salud, en comparación con los cuidados habituales, tras la realización de un programa de ejercicio⁴⁴. A pesar de ello, se requieren estudios adicionales para poder establecer el papel de la rehabilitación pulmonar en los enfermos con fenotipo mixto EPOC-asma.

El tratamiento de las comorbilidades puede plantear también dudas en los pacientes con síndrome de solapamiento. Así por ejemplo los β -bloqueantes, fármacos que reducen la mortalidad en las enfermedades cardíacas crónicas, son seguros en los sujetos con EPOC⁴⁵ pero pueden provocar broncoconstricción severa en aquellos con asma. No está claro su perfil de riesgo-beneficio en los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma y comorbilidad cardíaca⁶.

Conclusiones

Los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma son diferentes a aquellos con una sola de estas enfermedades. Ellos comparten características de ambos procesos pero presentan diferencias en algunos aspectos como la edad, la función pulmonar, la comorbilidad y la respuesta al tratamiento con fármacos antiinflamatorios. Sin embargo, no existe una definición precisa de este síndrome. Incluso, el término fenotipo mixto podría englobar diferentes sub-fenotipos. Para ayudar a comprender mejor la heterogeneidad de este proceso podría ser útil realizar una aproximación multidimensional de las enfermedades de la vía aérea.

BIBLIOGRAFIA

- Miravittles M, Andreu I, Romero Y, Sitjar S, Altés A, Anton E. Difficulties in differential diagnosis of COPD and asthma in primary care. *Br J Gen Pract* 2012; 62(595):e68-75.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64(8):728-35.
- Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, et al. Effects of allergic phenotype on respiratory symptoms and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(2):187-92.
- Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med* 2013; 107(7):1053-60.
- Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003; 124(2):474-81.
- Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD* 2011;8(6):400-7.
- Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011;12:127.
- de Marco R, Pesce G, Marcon A, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One* 2013; 8(5):e62985.
- Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6(2):197-219.
- Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014; 145(2):297-304.
- Pleasant RA, Ohar JA, Croft JB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-patient characteristics and health impairment. *COPD* 2014; 11(3):256-66.
- Gibson PG, McDonald VM. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax* 2015; 70(7):683-91.
- Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM, Schouten JP, Bleeker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58(4):322-7.
- Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airway obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(1):42-8.
- Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011; 48(3):279-85.
- Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014; 11(2):163-70.
- Fu JJ, McDonald VM, Gibson PG, Simpson JL. Systemic Inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6(4):316-24.
- Iwamoto H, Gao J, Koskela J, et al. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap. *Eur Respir J* 2014; 43(2):421-9.
- Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006; 11(1):54-61.
- McDonald VM, Higgins I, Wood LG, Gibson PG. Multidimensional assessment and tailored interventions for COPD: respiratory utopia or common sense? *Thorax* 2013; 68(7):691-4.
- Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2014; 44(6):1697-700.
- D'silva L, Hassan N, Wang HY, et al. Heterogeneity of bronchitis in airway diseases in tertiary care clinical practice. *Can Respir J* 2011; 18(3):144-8.
- Wu W1, Bleeker E2, Moore W2, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5):1280-8.
- Hardin M, Cho M, McDonald ML, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44(2):341-50.

25. Global Initiative por Asthma (GINA). Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): Global strategy for asthma management and prevention, 2014.
26. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(7):247-57.
27. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(9):331-7.
28. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(26):2645-53.
29. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(4):742-50.
30. Gema 4.0. Guía española del manejo del asma. *Arch Bronconeumol* 2015; 51 (supl. 1):1-58.
31. Rhee CK. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Korean J Intern Med*. 2015 Jul;30(4):443-9.
32. Blanchette CM, Gutierrez B, Ory C, Chang E, Akazawa M. Economic burden in direct costs of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and asthma in a Medicare Advantage population. *J Manag Care Pharm* 2008; 14(2):176-85.
33. McDonald VM, Simpson JL, Higgins I, Gibson PG. Multidimensional assessment of older people with asthma and COPD: clinical management and health status. *Age Ageing* 2011; 40(1):42-9.
34. Fu JJ, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM. Longitudinal changes in clinical outcomes in older patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *Respiration* 2014; 87(1):63-74.
35. Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med* 2008; 102(1):50-6.
36. Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(5):1529-34.
37. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9240):1480-5.
38. Siva R, Green RH, Brightling CE, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29(5):906-13.
39. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21(1):74-9.
40. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014; 312(11):1114-21.
41. Yoshida M, Nakano T, Fukuyama S, et al. Effects of tiotropium on lung function in severe asthmatics with or without emphysematous changes. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26(2):159-66.
42. Bousquet J, Aubier M, Sastre J, et al. Comparison of roflumilast, an oral anti-inflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. *Allergy* 2006; 61(1):72-8.
43. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691):685-94.
44. Turner S, Eastwood P, Cook A, Jenkins S. Improvements in symptoms and quality of life following exercise training in older adults with moderate/severe persistent asthma. *Respiration* 2011; 81(4):302-10.
45. Minor DS, Meyer AM, Long RC, Butler KR Jr. β -Blockers and chronic obstructive pulmonary disease: inappropriate avoidance? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15(12):925-30.